

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

23.4.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 4月25日

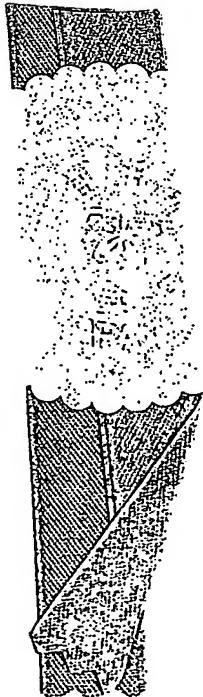
出願番号  
Application Number: 特願2003-121339

[ST. 10/C]: [JP2003-121339]

出願人  
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社

REC'D 01 JUL 2004
WIPO
PCT

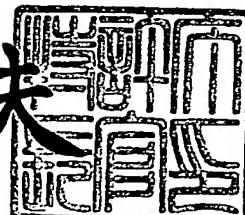
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

2004年 6月 2日

今井 康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 KS03002  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/10  
A61K 9/42  
A61K 31/36

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルフ  
アーマ株式会社 東京本社内

【氏名】 鈴木 徹也

## 【特許出願人】

【識別番号】 000006725  
【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100082511  
【氏名又は名称】 高柳 昌生

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013114  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0114651

【ブルーフの要否】 要

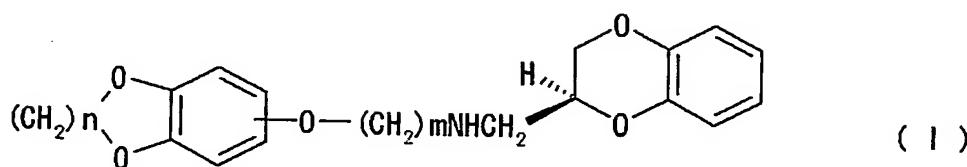
【書類名】明細書

【発明の名称】アルキレンジオキシベンゼン誘導体の経口投与用組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



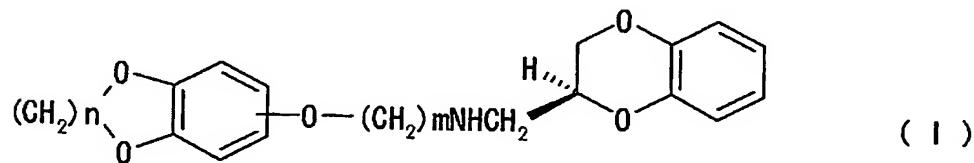
(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩とマトリックス材料および／またはコーティング材料から形成される経口投与用組成物。

【請求項 2】 マトリックス材料、コーティング材料が合成ポリマーおよびワックス類から選ばれる少なくとも1種である請求項1記載の組成物。

【請求項 3】 一般式 (I)

【化 2】

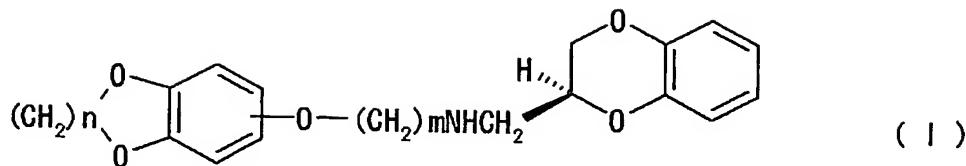


(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩が合成ポリマーおよび／またはワックス類を含むマトリックス中に分散された経口投与用組成物。

【請求項 4】 一般式 (I)

## 【化3】

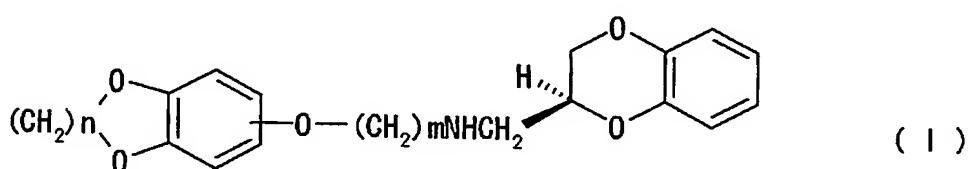


(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩および合成ポリマーおよび／またはワックス類からなる組成物に合成ポリマーを含むコーティング剤により被覆したことを特徴とする経口投与用組成物。

【請求項5】 ワックス類と賦形剤からなるマトリックス中に一般式(I)

## 【化4】

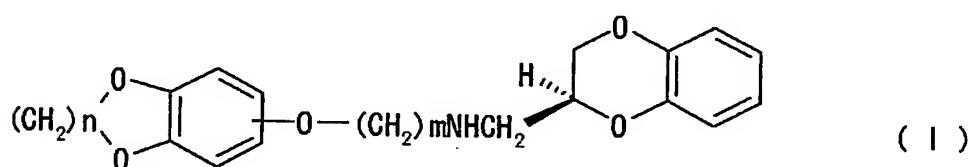


(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩を含有する経口投与用組成物。

【請求項6】 ワックス類と賦形剤からなるマトリックス中に一般式(I)

## 【化5】



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩を分散させてなる素顆粒に腸溶性皮膜を被覆した経口投与用組成物。

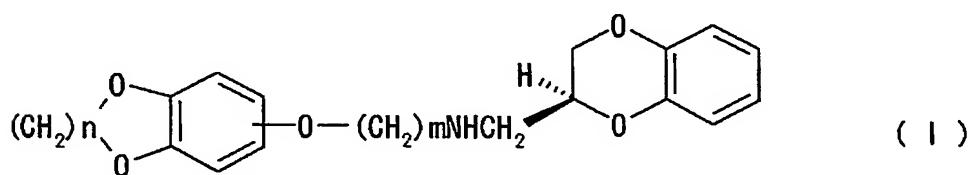
【請求項7】 ワックス類の量が素顆粒に対し5～70重量%である請求項6記載の経口投与用組成物。

**【請求項 8】** 合成ポリマーがポリビニルタイプ、アクリル酸またはアクリル酸エステルタイプおよびセルロースタイプから選ばれる少なくとも1種であり、またワックス類がセラック、ゼラチン、硬化油、高級脂肪酸およびそのエステル類、高級脂肪族アルコール、ならびに天然および合成ワックスから選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項1～6記載の経口投与用組成物。

**【請求項 9】** 請求項1記載の経口投与用組成物をカプセルに充填したアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩含有カプセル剤。

**【請求項 10】** 一般式(I)

**【化6】**

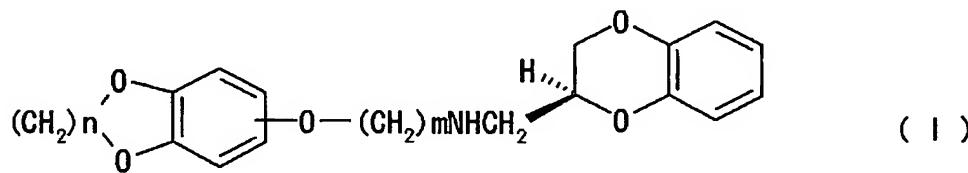


(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩、ワックス類および賦形剤を練合し、顆粒としたのち腸溶性皮膜によりコーティングすることを特徴とする経口投与用組成物の製造方法。

**【請求項 11】** 薬学的活性物質が一般式(I)

**【化7】**



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩であり、試験液に塩酸・リン酸三ナトリウム緩衝液(pH 6.8) 900 mlを用い、バスケット法(USP溶出試験法第一法)により毎分100回転で試験した際、薬学的活性物質含量の少なくとも80%を放出する時間が2～24時間であることを特徴とする経口投与用組成物。

【請求項12】 アルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩が5-[3-[(2S)-1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル]アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール塩酸塩である請求項1～11記載の経口投与用粗製物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経口投与したとき、制御された放出速度で薬物を放出する経口投与用組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

<血中濃度と副作用>

一般に薬物血液中濃度は、薬効、有害反応（副作用、アレルギー反応、過量反応）の一つの目安として用いられており、有害反応の発生が薬物血液中濃度に依存する例が多く報告されている。これらの有害反応を回避し、患者のQOLを改善するためにも、薬物の血液中濃度を制御することが必須である。

<調節／延長放出剤形の技術>

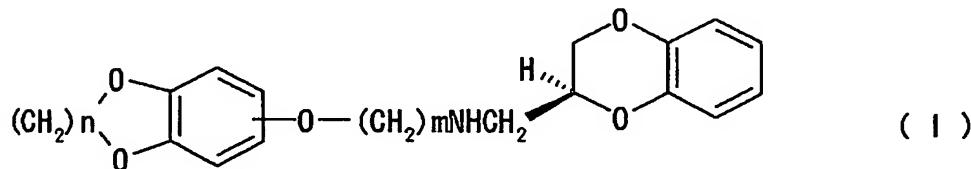
薬物血液中濃度と有害反応との間に用量依存性がみられる場合、有害反応を軽減するために薬剤からの薬物放出を遅延／調節することがよく行われている。これら調節／延長放出組成物のデザインや放出速度を制御する技術は、当業者により過去数十年にわたり開発が進められており、当該技術分野において周知である。

(非特許文献1参照)

【0003】

一般式(I)

【化8】



**【0004】**

(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩は、5-HT<sub>1A</sub>受容体に強い親和性を有し、不安、躁うつ病などの治療薬として期待される化合物である（特許文献1参照）。

**【0005】****【非特許文献1】**

L. Krowczynski, Extended Release Dosage Forms, CRC-Press Inc., USA, 1987

**【特許文献1】**

特開平4-288072号公報

**【0006】****【本発明が解決しようとする課題】**

一般式(I)により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩の1つである5-[3-[[(2S)-1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル]アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール塩酸塩（以下、本明細書においてMKC-242と称することもある）の通常製剤（賦形剤としてD-マンニトール、崩壊剤としてカルボキシメチルスターーチナトリウム、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを使用した錠剤）をヒトに投与した時、嘔気、ふらつき、立ちくらみ等いずれも軽度ではあるが有害症状が認められ、これら有害症状が血漿中薬物濃度に依存して発生していることがわかっている。また、半減期T<sub>1/2</sub>は、2～5時間と短く、薬物血漿濃度は持続しない。

一方、薬物の溶解度はpH依存性があり、ヒトの消化管内の物理的・生理的環境および製剤の消化管移動時間を考慮すると、アルキレンジオキシベンゼン誘導体は、経口用調節／延長放出剤形には向きであると考えられる。

本発明は、これらのアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩自身の持つ体内動態や薬理活性上の問題点あるいは物理化学的な欠点を克服し、血漿中において薬物濃度が急激に上昇することがなく、かつ薬物血漿中濃度が長時間にわたり維持できる経口投与用組成物を提供することを目的としている。

## 【0007】

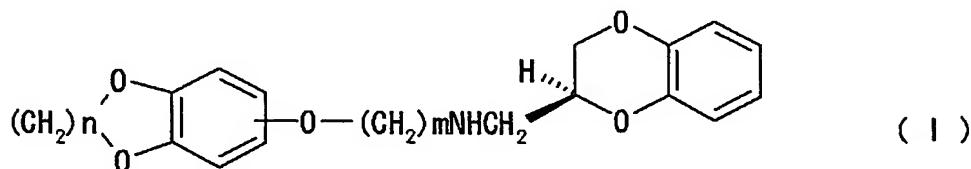
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、一般式（I）の化合物をマトリックス材料に分散させるか、あるいは一般式（I）の化合物を含む組成物に腸溶性皮膜をコーティングすること、あるいは両者を組合せることにより、課題を解決できることを見出した。

本発明は、経口投与したとき、制御された放出速度で薬物を放出する経口投与用組成物に関するものである。すなわち、本発明は、一般式（I）

## 【0008】

## 【化9】



## 【0009】

(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩の通常製剤（速放出製剤）の問題点である有害反応の発現を軽減し、薬物血漿中濃度の持続を可能とさせる経口投与用組成物を提供する。

## 【0010】

## 【発明の実施の形態】

本発明は以下のとおりである。

(1) 一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩とマトリックス材料および／またはコーティング材料から形成される経口投与用組成物。

(2) マトリックス材料、コーティング材料が合成ポリマーおよびワックス類から選ばれる少なくとも1種である前記1記載の組成物。

(3) 一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩が合成ポリマーおよび／またはワックス類を含むマトリックス中に分散された経口投与用組成物。

(4) 一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩および合成ポリマーおよび／またはワックス類からなる組成物に合成ポリマーを含むコーティング剤により被覆したことを特徴とする経口投与用組成物。

(5) ワックス類と賦形剤からなるマトリックス中に一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩を含有する経口投与用組成物。

(6) ワックス類と賦形剤からなるマトリックス中に一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩を分散させてなる素顆粒に腸溶性皮膜を被覆した経口投与用組成物。

(7) ワックス類の量が素顆粒に対し5～70重量%である前記6記載の経口投与用組成物。

(8) 合成ポリマーがポリビニルタイプ、アクリル酸またはアクリル酸エステルタイプおよびセルロースタイプから選ばれる少なくとも1種であり、またワックス類がセラック、ゼラチン、硬化油、高級脂肪酸およびそのエステル類、高級脂肪族アルコール、ならびに天然および合成ワックスから選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする前記1～6記載の経口投与用組成物。

(9) 前記1記載の経口投与用組成物をカプセルに充填したアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩含有カプセル剤。

(10) 一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩、ワックス類および賦形剤を練合し、顆粒としたのち腸溶性皮膜によりコーティングすることを特徴とする経口投与用組成物の製造方法。

(11) 薬学的活性物質が一般式（I）により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩であり、試験液に塩酸・リン酸三ナトリウム緩衝液（pH 6.8）900mlを用い、バスケット法（U S P溶出試験法第一法）により毎分100回転で試験した際、薬学的活性物質含量の少なくとも80%を放出する時間が2～24時間であることを特徴とする経口投与用組成物。

(12) アルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩が5-[3-[  
[(2S)-1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル]アミノ]プロポキシ

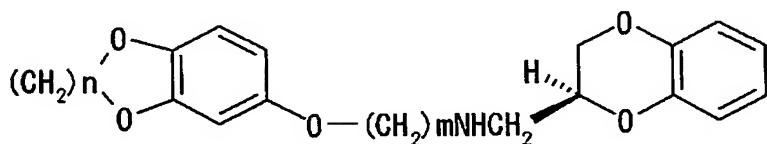
] - 1, 3-ベンゾジオキソール塩酸塩である前記 1 ~ 11 記載の経口投与用粗製物。

## 【0011】

一般式 (I) により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体の具体例としては表 1、表 2 に示す化合物が挙げられる。

## 【0012】

## 【化10】

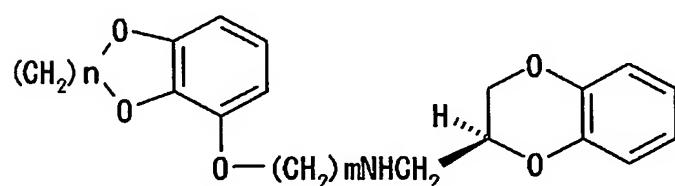


【表1】

化合物 N o.	m	n
1	3	1
2	3	2
3	3	3
4	4	1
5	4	2
6	4	3
7	5	1
8	5	2
9	5	3
10	2	1
11	2	2
12	2	3

## 【0013】

## 【化11】



【表2】

化合物No.	m	n
13	3	1
14	3	2
15	3	3
16	4	1
17	4	2
18	4	3
19	5	1
20	5	2
21	5	3
22	2	1
23	2	2
24	2	3

## 【0014】

一般式（I）化合物のうち、化合物No. 1の化合物が好ましい。またアルキレンジオキシベンゼン誘導体の酸付加塩における酸としては、塩酸、シュウ化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、酢酸、コハク酸、アジピン酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。なお、一般式（I）のアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩は特開平4-288072号公報に記載の方法によって合成することができる。

## 【0015】

本発明は、U.S.P溶出試験法第一法において薬物含量の少なくとも80%が2～24時間で放出することを特徴とする剤形であることに依存し、当該技術分野において知られた全ての種類の調節放出組成物を適用できる。

また、本発明は次の（a）および（b）からなる経口投与用組成物を提供するものである。

（a）一般式（I）のアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩、  
 （b）患者に組成物を投与することによって以下の（1）および／または（2）を示す効果を有する少なくとも1つの放出速度制御物質。

（1）一般式（I）のアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩の血漿中におけるT<sub>max</sub>到達時間が1.5～4.5時間である。

（2）一般式（I）のアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付

加塩の血漿中におけるC<sub>max</sub>が100～300ng/mlである。

#### 【0016】

使用されるマトリックス材料およびコーティング材料は、組成物への水の浸透を防ぎ、薬物を所望の放出速度で制御可能な材料であればよく、例えば合成ポリマーおよびワックス類が挙げられる。合成ポリマー、ワックス類の使用量は、素顆粒または素錠に対し、5～70重量%、好ましくは20～50重量%が好ましい。

#### 【0017】

合成ポリマーとしては、ポリビニルタイプ（ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど）、アクリル酸またはアクリル酸エステルタイプ（メチルメタクリレートのポリマーまたはアクリルモノマーのコポリマー、たとえばメタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、メタクリル酸コポリマーRなど）、またはセルロースタイプ（セルロースのバイオポリマーまたは変性バイオポリマー、たとえばエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）が好ましい。

ワックス類としては、セラック、ゼラチン、硬化油（植物性もしくは動物性の脂肪油に水素を添加して得た脂肪であり、たとえば水素添加牛脂、硬化ヒマシ油、硬化綿実油、硬化大豆油など）、高級脂肪酸およびそのエステル類（ステアリン酸、パルミチン酸、アルミニウムモノステアレート、グリセリルモノーまたはジパルミテート、グリセリルモノー、ジーまたはトリステアレートなど）、高級脂肪族アルコール（セチルアルコール、ステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、12-ヒドロキシステアリルアルコール、など）、天然および合成ワックス（蜜ロウ、木ロウ、カルナウバロウ、パラフィンワックス、ゲイ（鯨）ロウ、合成ロウなど）等が挙げられる。これらのうち、硬化油が好ましい。

これら合成ポリマー、ワックス類は1種でも2種以上を組合わせて用いてよい。

#### 【0018】

本発明の組成物において、賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤など、通常この分野で常用される種々の配合剤を使用することができる。たとえば、賦形剤としては、糖類（白糖、乳糖、グルコース、マルトースなど）、糖アルコール（マンニトール、ソルビトール、キシリトールなど）、デンプン、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムなどがあげられる。結合剤としては、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、デキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール類、アラビアゴム、ゼラチン、寒天及びデンプンなどがあげられる。また、滑沢剤、凝集防止剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール類などがあげられ、これらを適宜組み合わせて使用することができる。

#### 【0019】

顆粒を製造するには、薬物に合成ポリマーまたはワックス類を加え更に必要に応じ乳糖、マンニトール等の賦形剤を加え溶媒を添加して混練合し造粒乾燥して得ることができる（方法1）。この様にして得られた顆粒においては、薬物が合成ポリマーまたはワックススマトリックス中に分散しているため薬物は水中又は胃腸管内において徐々に放出される。

#### 【0020】

本発明における顆粒はまた薬物に乳糖、マンニトール等の賦形剤を加え、少量の結合剤及び溶媒を添加し、造粒して、マトリックスに分散していない通常の顆粒を製造し、この顆粒に腸溶性皮膜をコーティングすることにより得ることもできる。この場合も薬物は腸管内において徐々に放出される。これらの造粒及びコーティングは通常用いられる装置により行うことができる。

#### 【0021】

胃内のpHは健常人で通常1.8～4.5とされ、アルキレンジオキシベンゼン誘導体の溶解度のpH依存性を考慮すると胃内での安定した薬物放出は望めない。腸内のpH変動が6.5～7.5であることを考えると腸溶性被膜のコーティングによりpH変動の大きな胃を通過した後に、腸管で安定した放出が可能となる。従って、上記方法1で得られた組成物に腸溶性皮膜をコーティングすること

も可能である。

本発明の好ましい態様は、アルキレンジオキシベンゼン誘導体と合成ポリマーおよび／またはワックス類、および配合剤を混合し、押し出し造粒し、得られた顆粒を腸溶性被膜でコーティングすることである。さらに、このようにして得られた調節／延長放出組成物をカプセルに充填することによりカプセル剤として提供することができる。

#### 【0022】

腸溶性皮膜としては、前記の合成ポリマー、ワックス類を使用することができる。腸溶性皮膜のコーティング方法はとくに限定されず、通常この分野で使用される水系、非水系、いずれの方法も適用可能であり、流動層コーティング法、転動流動型コーティング法などにおけるスプレーコーティング等、製剤技術で常用される方法により実施することができる。

腸溶性皮膜の被覆率は、薬物、皮膜の種類によって相違するが、それぞれの場合に適宜調節すればよく、薬物に対して被覆量が5～50W/W%となるように用いるのが望ましい。好ましくは顆粒に対して20～40重量%、錠剤はこのましくは5～30重量%となる量を用いるのがよい。

#### 【0023】

##### 【実施例】

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例、実験例においてMKC-242とは、5-[3-[(2S)-1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル]アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール塩酸塩（化合物No. 1の化合物の塩酸塩）を示す。

#### 【0024】

##### 実施例 1

MKC-242 300g、D-マンニトール（商品名 D-マンニトール、花王）1500g、硬化油（商品名 ラブリーワックス101、川研ファインケミカル）900g、結晶セルロース（商品名 アビセルPH101、旭化成）150g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名 HPC-L、日本曹達）150g

を攪拌混合造粒機（F S - G S - 2 5 J型、深江工業）に入れ混合する。ついで水390gを混合させながら添加し練合する。この練合物を円筒式造粒機（H G - 2 0 0型、畠鉄工所）により押し出し造粒する。得られた押し出し顆粒をマルメライザー（Q - 2 3 0型、ダルトン）により整粒し、顆粒を流動層造粒乾燥機（F L O - 5 M型、フロイント産業）に入れ、70℃の温風で乾燥させる。

ついで、得られた顆粒1000gを転動流動層造粒乾燥機（M P - 0 1型、パウレック）に入れ、これにメタクリル酸コポリマーLD（商品名 オイドラギットL30D-55、デグサ社）555g、クエン酸トリエチル（商品名 シトロフレックスSC60、森村商事）17g、タルク（林化成）17gおよび水555gを加えたコーティング液を60℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、薬物放出が調整された顆粒を得た。

### 【0025】

#### 実施例2

MKC-242 300g、D-マンニトール（商品名 D-マンニトール、花王）1500g、カルナウバロウ（商品名 ポリシンワックス103、川研ファインケミカル）900g、結晶セルロース（商品名 アビセルPH101、旭化成）150g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名 HPC-L、日本曹達）150gを攪拌混合造粒機（F S - G S - 2 5 J型、深江工業）に入れ混合する。ついで水390gを混合させながら添加し練合する。この練合物を円筒式造粒機（H G - 2 0 0型、畠鉄工所）により押し出し造粒する。得られた押し出し顆粒をマルメライザー（Q - 2 3 0型、ダルトン）により整粒し、顆粒を流動層造粒乾燥機（F L O - 5 M型、フロイント産業）に入れ、70℃の温風で乾燥させる。

ついで、得られた顆粒1000gを転動流動層造粒乾燥機（M P - 0 1型、パウレック）に入れ、これにメタクリル酸コポリマーLD（商品名 オイドラギットL30D-55、デグサ社）555g、クエン酸トリエチル（商品名 シトロフレックスSC60、森村商事）17g、タルク（林化成）17gおよび水555gを加えたコーティング液を60℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、薬物放出が調整された顆粒を得た。

## 【0026】

## 実施例3

MKC-242 300g、D-マンニトール（商品名 D-マンニトール、花王）1500g、ステアリン酸（商品名 ステアリン酸、花王）900g、結晶セルロース（商品名 アビセルPH101、旭化成）150g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名 HPC-L、日本曹達）150gを攪拌混合造粒機（FS-GS-25J型、深江工業）に入れ混合する。ついで水390gを混合させながら添加し練合する。この練合物を円筒式造粒機（HG-200型、畑鉄工所）により押し出し造粒する。得られた押し出し顆粒をマルメライザー（Q-230型、ダルトン）により整粒し、顆粒を流動層造粒乾燥機（FLO-5M型、フロイント産業）に入れ、70℃の温風で乾燥させる。

ついで、得られた顆粒1000gを転動流動層造粒乾燥機（MP-01型、パウレック）に入れ、これにメタクリル酸コポリマーLD（商品名 オイドラギットL30D-55、デグサ社）555g、クエン酸トリエチル（商品名 シトロフレックスSC60、森村商事）17g、タルク（林化成）17gおよび水555gを加えたコーティング液を60℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、薬物放出が調整された顆粒を得た。

## 【0027】

## 実施例4

MKC-242 300g、D-マンニトール（商品名 D-マンニトール、花王）1800g、硬化油（商品名 ラブリーワックス101、川研ファインケミカル）600g、結晶セルロース（商品名 アビセルPH101、旭化成）150g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名 HPC-L、日本曹達）150gを攪拌混合造粒機（FS-GS-25J型、深江工業）に入れ混合する。ついで水390gを混合させながら添加し練合する。この練合物を円筒式造粒機（HG-200型、畑鉄工所）により押し出し造粒する。得られた押し出し顆粒をマルメライザー（Q-230型、ダルトン）により整粒し、顆粒を流動層造粒乾燥機（FLO-5M型、フロイント産業）に入れ、70℃の温風で乾燥させる。

ついで、得られた顆粒1000gを転動流動層造粒乾燥機（MP-01型、パウ

レック)に入れ、これにメタクリル酸コポリマーLD(商品名 オイドラギットL30D-55、デグサ社)555g、クエン酸トリエチル(商品名 シトロフレックスSC60、森村商事)17g、タルク(林化成)17gおよび水555gを加えたコーティング液を60℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、物放出が調整された顆粒を得た。

### 【0028】

#### 比較例1(通常製剤)

MKC-242 40g、D-マンニトール 4656g(商品名 D-マンニトール、花王)、カルボキシメチルスターチナトリウム 540g(商品名 プリモジエル、松谷化学工業)を攪拌混合造粒機(FS-GS-25J型、深江工業)に入れ混合する。ついで混合末を流動層造粒機(FL0-5M、フロイント産業)により、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名 HPC-L、日本曹達)と水の6%溶解液で造粒し、顆粒を得る。この得られた造粒顆粒を整粒機(ND-10、岡田精工)により整粒する。さらに、この整粒末 5255gとステアリン酸マグネシウム 55g(商品名 ステアリン酸マグネシウム、日東化成)をV型混合機(SVM-50、明和工業)により混合し、錠原末を得る。この錠原末を打錠機(AQUA、菊水製作所)により打錠して、速放出性の錠剤を得た。

### 【0029】

#### 実験例1：放出試験

実施例1で得られた顆粒について、0.1mol/L塩酸液(pH1.2)および塩酸・リン酸三ナトリウム緩衝液(pH6.8)を用いて、バスケット法(USP溶出試験法第一法)、100rpm、37℃の条件での放出パターンを比較した。

その結果を図1に示す。実施例1で得られた顆粒は0.1mol/L塩酸液(pH1.2)中では2時間経過しても殆ど薬物の放出は起こらず、耐酸性がよく保たれていることがわかる。また、塩酸・リン酸三ナトリウム緩衝液では、10時間型の放出時間プロファイルを示し、溶出試験において薬物の放出速度が制御された経口投与用組成物が得られたことを確認した。

一方、比較例1で得られた通常製剤については日局第1液(pH1.2)及び日局

第2液（pH 6.8）を用いて、パドル法、50 rpm、37℃の条件での放出パターンを検討した。その結果、図2の通り、通常製剤においては1時間以内にほぼ100%が溶出した。

### 【0030】

#### 実験例 2

実施例1で得られたMKC-242の顆粒の生体内吸収および薬物許容性を6名の健康被験者で試験した。参考として同じ薬物用量の従来の製剤（比較例1）を用いた。

### 【0031】

#### 【表3】

薬物の血中濃度推移 単位：ng/ml

時間 (hr)	実施例1	比較例1
Predose	0	0
1	2.4	335.3
2	51.1	255.3
4	178.4	101.9
6	79.5	36.9
8	50.2	20.3
12	30.1	7.9
24	10.1	1.2

### 【0032】

#### 【表4】

血漿中未変化体濃度から求めたPharmacokinetic Parameters (n=6)

剤形	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC(ng*hr/ml)	Adverse events
実施例1	202.4±71.7	3.4±0.7	11.9±12.6	993±242	0/6
比較例1	431.8±176.6	1.1±0.6	2.9±1.1	1110±430	5/6

### 【0033】

表3、表4からわかるように、これら2種の製剤は顕著に異なる血漿濃度プロファイルを示し、従来の製剤に比べ実施例1の調節放出組成物は、1時間程度のラグタイムの後、低い吸収速度で血中濃度は上昇し、最高血中濃度C<sub>max</sub>も速放出製剤に比べかなり低くなっている。眩暈などの有害反応も実施例1の製剤では検出されず薬物許容性は改善された。また薬物の半減期は3時間から12時間に延

長され薬物の血漿中濃度が長時間にわたり維持されていることを示している。また、AUCのバラツキも小さいことから、生体内での安定した薬物放出が行われ、腸溶性皮膜による効果が示唆された。

### 【0034】

#### 【発明の効果】

本発明の組成物により、薬物の血漿中濃度が長時間にわたり維持され、生体内での安定した薬物放出特性を有する安全かつ有用な経口投与用医薬製剤が得られた。また、MKC-242等アルキレンジオキシベンゼン誘導体を含有する医薬の1日1～2回投与が可能となり、患者の負担を軽減することができる。

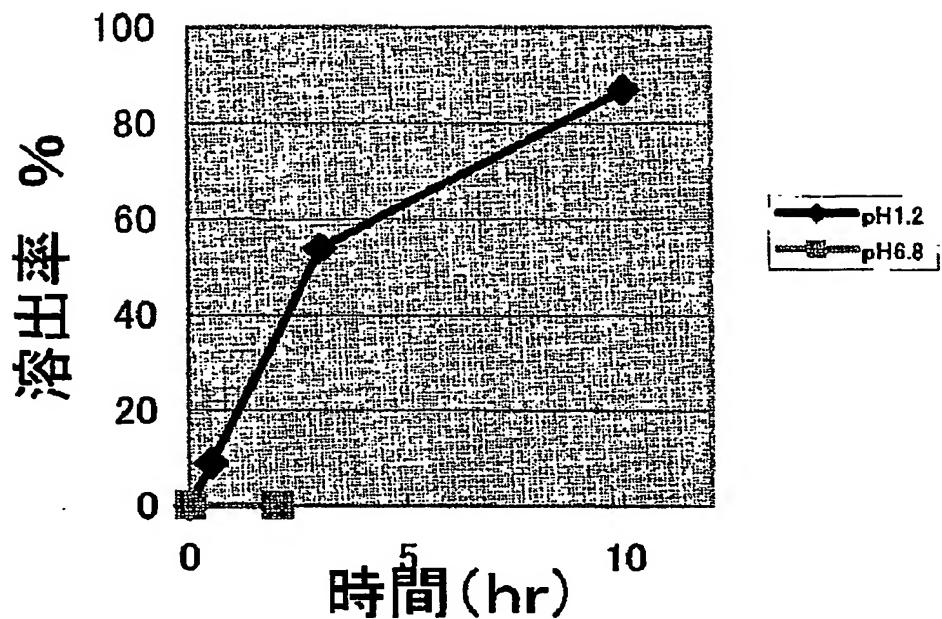
#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1で得られた組成物の溶出試験結果を示す図である。

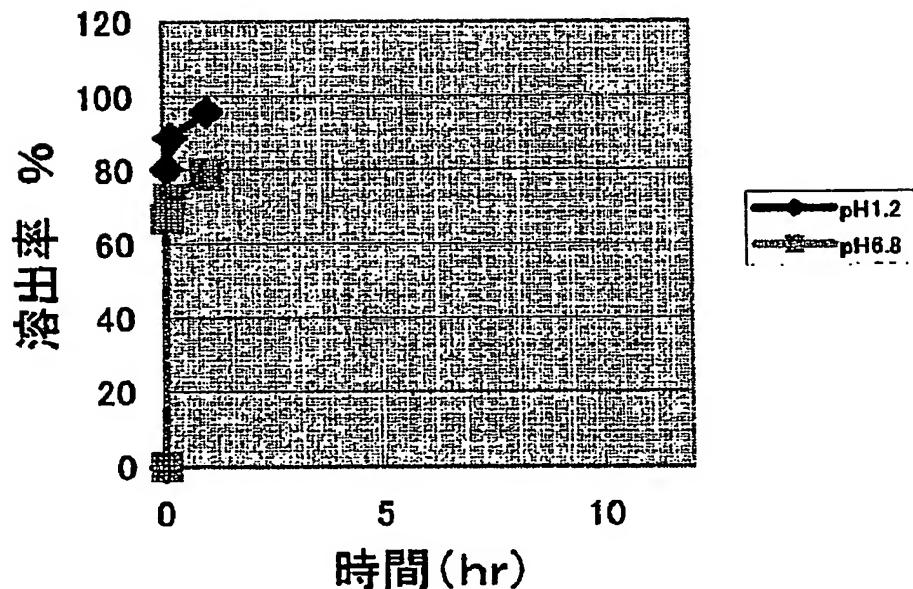
【図2】比較例1で得られた通常製剤の溶出試験結果を示す図である。

【書類名】 図面

【図1】

実施例1の溶出試験結果( $n=6$ )

【図2】

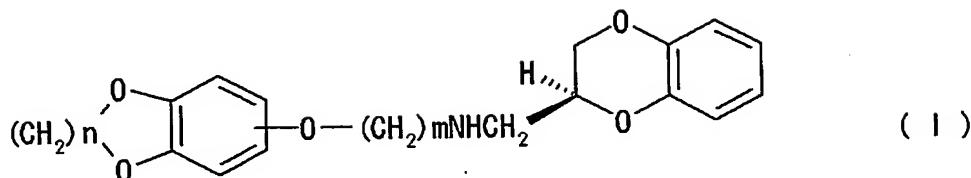
比較例1の溶出試験結果( $n=3$ )

**【書類名】**要約書

**【要約】**

**【課題】**一般式（I）

**【化1】**



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)

により表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体またはその酸付加塩の通常製剤の問題点である有害反応の発現を軽減し、薬物血漿中濃度の持続を可能とさせる経口投与用組成物を提供すること。

**【解決手段】**一般式（I）の化合物を合成ポリマーおよび／またはワックス類を含むマトリックス中に分散させることにより生体内での安定した薬物放出特性を有する安全かつ有用な経口投与用医薬製剤が得られた。

**【選択図】**

なし

**認定・付加情報**

特許出願の番号 特願2003-121339  
受付番号 50300698393  
書類名 特許願  
担当官 第五担当上席 0094  
作成日 平成15年 4月28日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年 4月25日

次頁無

出証特2004-3047270

特願 2003-121339

出願人履歴情報

識別番号 [000006725]

1. 変更年月日 2001年10月 1日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社